



①9 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Offenlegungsschrift  
⑩ DE 198 34 047 A 1

②① Aktenzeichen: 198 34 047.8  
②② Anmeldetag: 29. 7. 1998  
④③ Offenlegungstag: 3. 2. 2000

⑤① Int. Cl. 7:  
C 07 D 403/04  
C 07 D 405/14  
C 07 D 471/04  
C 07 D 239/42  
C 07 D 487/04  
A 61 K 31/415  
// (C07D 403/04,  
239:42,231:56)

F8

DE 198 34 047 A 1

⑦① Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:  
Straub, Alexander, Dr., 42113 Wuppertal, DE;  
Feurer, Achim, Dr., 51519 Odenthal, DE;  
Alonso-Alija, Cristina, Dr., 42781 Haan, DE; Stahl,  
Elke, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Stasch,  
Johannes-Peter, Dr., 42651 Solingen, DE; Perzborn,  
Elisabeth, Dr., 42327 Wuppertal, DE; Hütter,  
Joachim, Dr., 42349 Wuppertal, DE; Dembowsky,  
Klaus, Dr., 42115 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

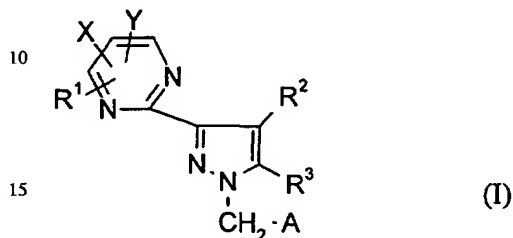
⑤④ Substituierte Pyrazolderivate

DE 198 34 047 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Pyrazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

- Es ist bereits bekannt, daß 1-Benzyl-3-(substituierte heteroaryl)-kondensierte Pyrazol-Derivate die Thrombozytenaggregation inhibieren (vgl. EP 667 345 A1).

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I),

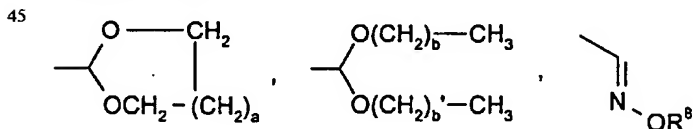


in welcher

- mindestens einer der Substituenten  $R^1$ , X und Y für gesättigtes oder teilweise ungesättigtes  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkylthio, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl und/oder gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Phenyl, Alkylsulfonamino, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen substituiert sein kann, und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste  $R^1$ , X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkenyl, Alkynyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und/oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel  $-OR^4$  substituiert sein können,

worin

- $R^4$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-SiR^5R^6R^7$  bedeutet, worin  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, und/oder für einen Rest der Formel



oder

$-S(O)_cNR^9R^{10}$  stehen,

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

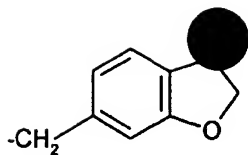
- $R^8$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

- $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

$R^9$  und  $R^{10}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest  $-NR^{11}$  enthalten kann,

worin

- $R^{11}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



5

bedeutet,

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind, und/oder für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub> enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

10

15

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder

für Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroarylthio stehen,

und/oder für Trifluoracetyloxim, Trifluoracetyloximtosylat oder für Reste der Formeln -SO<sub>3</sub>H oder S(O)<sub>d</sub>R<sup>12</sup> stehen, worin

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

20

R<sup>12</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, und/oder für einen Rest der Formel PO(OR<sup>13</sup>)(OR<sup>14</sup>) stehen,

25

worin

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten, und/oder für Oxycycloalkyl mit 3 bis 8 oder für Reste der Formeln -CON=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> oder -C=NH(NH<sub>2</sub>) oder (CO)<sub>e</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> stehen

30

worin

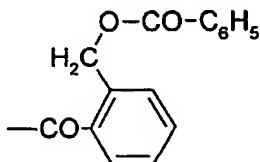
e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 3- bis 10-gliedrigen Ring mit bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, der auch über N gebunden sein kann, bedeuten, wobei die Ringsysteme die gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatom, Heterocyclyl, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

35

und im Fall, daß e = 0 bedeutet, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 14 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> oder einen Rest der Formel

40



45

bedeuten können,

50

worin

R<sup>17</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

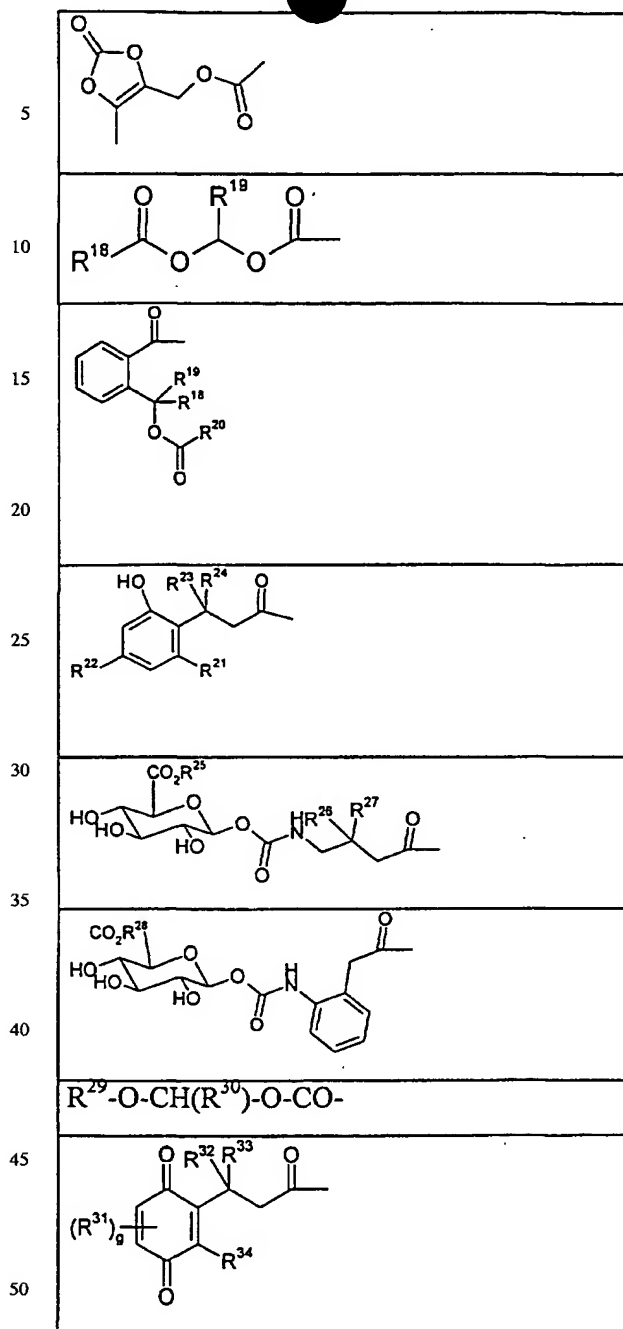
und/oder

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> Reste der Formeln

55

60

65



bedeuten

in welcher

55  $R^{18}$ – $R^{19}$  und  $R^{21}$ – $R^{34}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

60  $R^{20}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^2$  und  $R^3$  unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring oder einen 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{35}R^{36}$  oder  $-S(O)_cNR^9R^{10}$  substituiert ist,

worin

$R^{35}$  und  $R^{36}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

$R^{35}$  Wasserstoff bedeutet und

$R^{36}$  Formyl bedeutet

$c'$ ,  $R^9$ , und  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung von  $c$ ,  $R^9$  und  $R$  haben und diese gleich oder verschieden sind

und/oder der Heterocyclus oder Phenyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

und/oder der Heterocyclus oder Phenyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-N=CH-NR^{37}R^{38}$  substituiert sind, worin

$R^{37}$  und  $R^{38}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder für Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Amino, Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_h-NR^{39}R^{40}$  substituiert ist,

worin

$h$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^{39}$  und  $R^{40}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen gesättigten oder aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrol, Tetrahydropyran, 1,2,3-Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyran.

Bevorzugt sind erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

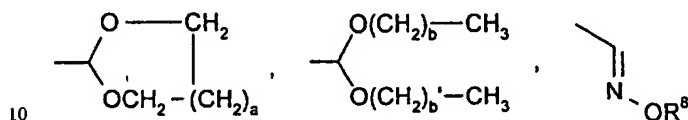
mindestens einer der Substituenten  $R^1$ ,  $X$  und  $Y$  für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkylthio, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl und/oder gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Phenyl, Alkylsulfonamino, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen substituiert sein kann, und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste  $R^1$ ,  $X$  und/oder  $Y$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkenyl, Alkyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 4 Koh-

lenstoffatomen und/oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch einen Rest der Formel  $-OR^4$  substituiert sein können,

worin

$R^4$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder für einen Rest der Formel



oder

$-S(O)_c-NR^9R^{10}$  stehen,

worin

15 a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten,

$R^8$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

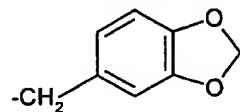
$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch Phenyl substituiert

20 ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann, oder

Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bedeuten, oder

$R^9$  und  $R^{10}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinylring bilden, oder

25



30 bedeutet,

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

und/oder für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub> enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxyacetyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

35 und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder für Phenylthio stehen,

40 und/oder für Trifluoracetyloxim, Trifluoracetyloximtosylat oder für Reste der Formeln  $-SO_3H$  oder  $S(O)_dR^{12}$  stehen,

worin

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

$R^{12}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch

45 Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und/oder für einen Rest der Formel  $PO(OR^{13})(OR^{14})$  stehen,

worin

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

50 und/oder für Oxy-cycloalkyl mit 3 bis 6 oder für Reste der Formeln  $-CON=C(NH_2)_2$

oder  $-C=NH(NH_2)$  oder  $(CO)_eNR^{15}R^{16}$  stehen

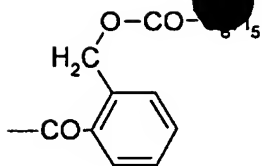
worin

e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

55  $R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder einen 3- bis 6-gliedrigen Ring mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, der auch über N-gebunden sein kann, bedeuten, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

60 und im Fall, daß e = 0 bedeutet,  $R^{15}$  und  $R^{16}$  auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyacetyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $-SO_2R^{17}$  oder einen Rest der Formel

65



5

bedeuten können,

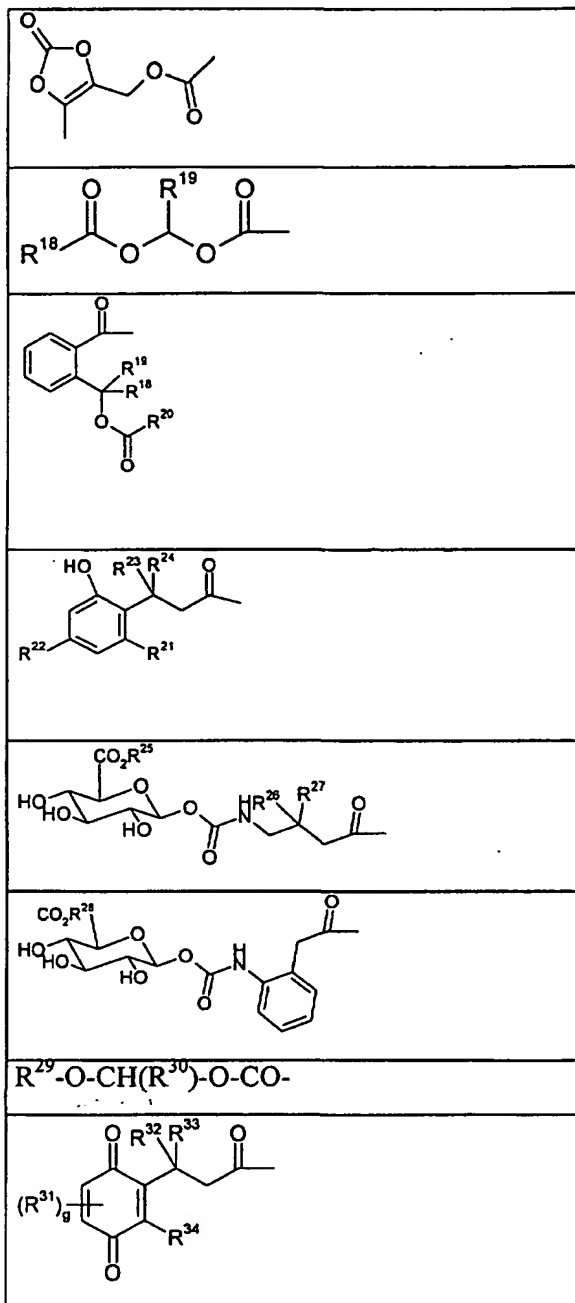
worin

$R^{17}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

und/oder

$R^{15}$  und  $R^{16}$  Reste der Formeln



15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

bedeuten,

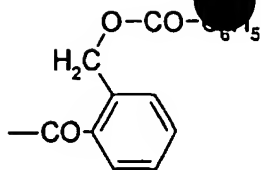
65

in welcher

$R^{18}$ – $R^{19}$  und  $R^{21}$ – $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

- g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,  
und  
R<sup>20</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- 5 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 10 und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>35</sup>R<sup>36</sup> oder -S(O)<sub>e</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> substituiert sind, worin R<sup>35</sup> und R<sup>36</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder
- 15 R<sup>35</sup> Wasserstoff bedeutet und R<sup>36</sup> Formyl bedeutet
- c', R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> die oben angegebene Bedeutung von c, R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann
- 20 A für Thienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuran, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,
- 25 und/oder durch eine Gruppe der Formel -(CO)<sub>h</sub>-NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup> substituiert sind, worin h eine Zahl 0 oder 1 bedeutet, R<sup>39</sup> und R<sup>40</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 30 und deren isomere Formen und Salze.  
Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher mindestens einer der Substituenten R<sup>1</sup>, X und Y für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,
- 35 und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R<sup>1</sup>, X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Amino oder Azido stehen, und/oder für einen 3- bis 6-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub> enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder
- 40 für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, r und/oder für Trifluoracetyloxim, Trifluoracetyloximtosylat oder für Reste der Formeln -SO<sub>3</sub>H oder S(O)<sub>d</sub>R<sup>12</sup> stehen, worin d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet, R<sup>12</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch
- 50 Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, und/oder für einen Rest der Formel PO(OR<sup>13</sup>)(OR<sup>14</sup>) stehen, worin R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,
- 55 und/oder für Oxycycloalkyl mit 3 bis 6 oder für Reste der Formeln -CON=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> oder -C=NH(NH<sub>2</sub>) oder (CO)<sub>e</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> stehen, worin e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
- 60 R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder, Phenyl substituiert sein können, und im Fall, daß e = 0 bedeutet, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> oder einen Rest der Formel





5

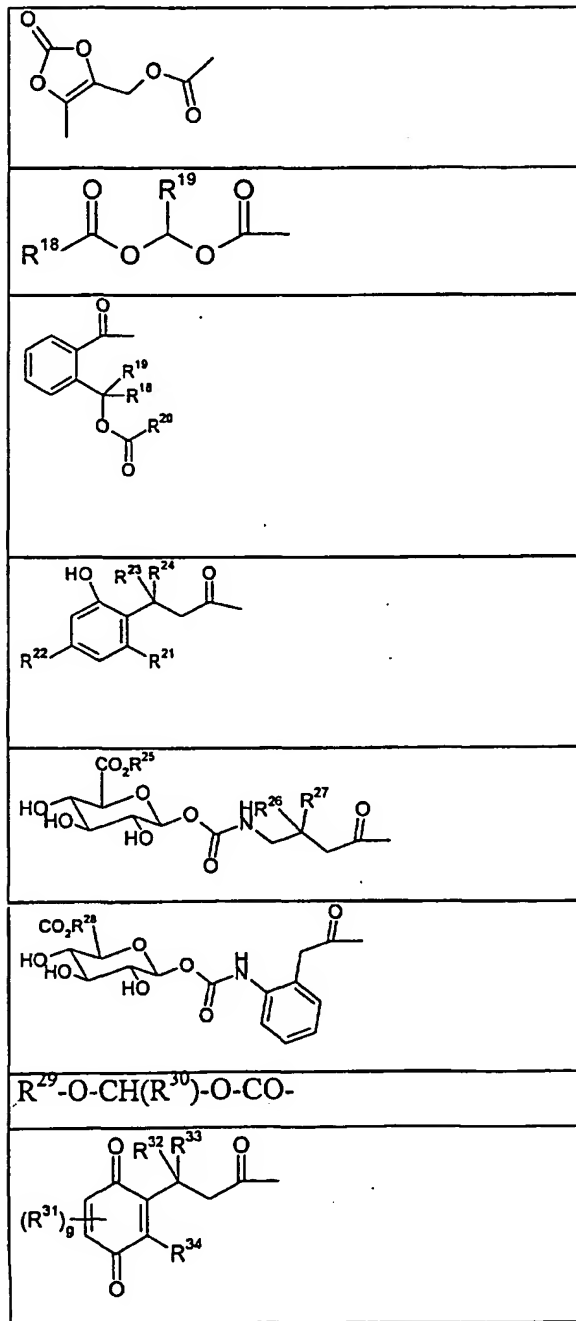
bedeuten können,

worin

10

R<sup>17</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> Reste der Formeln

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

bedeuten,

in welcher

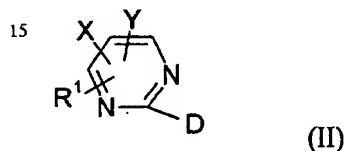
R<sup>18</sup>-R<sup>19</sup> und R<sup>21</sup>-R<sup>34</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu

4 Kohlenstoffatomen bezeichnen,  
g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,  
und

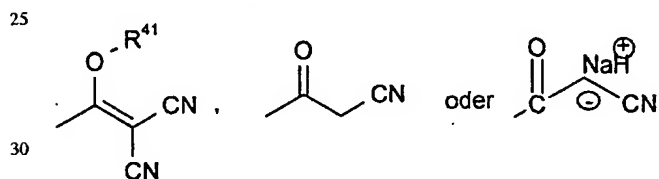
- 5  $R^{20}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen  
bedeutet,  
 $R^2$  und  $R^3$  unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl- oder Pyrimidinring bilden,  
A für Phenyl oder Pyrimidin steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,  
und deren isomere Formen und Salze.

- 10 Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ge-  
funden, dadurch gekennzeichnet, daß man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der oben unter  $R^2$  und  $R^3$   
aufgeführten Heterocyclen

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



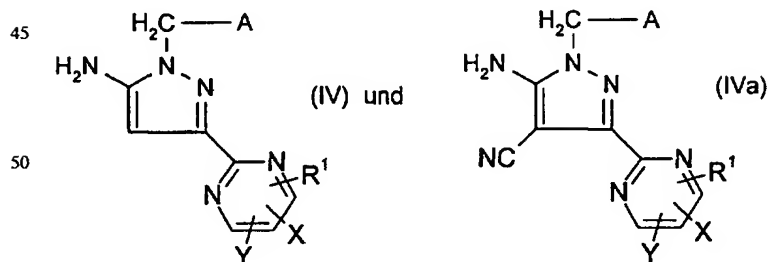
- 20 in welcher  
 $R^1$ , X und Y die oben angegebene Bedeutung haben,  
und  
D für Reste der Formel



- steht,  
in welchen  
35  $R^{41}$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht,  
durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

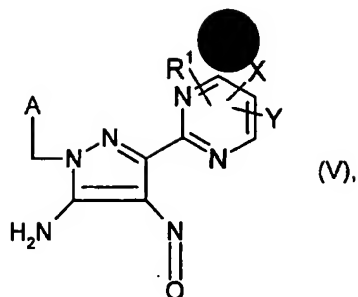
$A-CH_2-NH-NH_2$  (III)

- 40 in welcher  
A die oben angegebene Bedeutung hat  
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)  
oder (IVa)



- 55 in welcher  
A, X, Y und  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
überführt,  
und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend mit Carbonsäuren, Nitrilen, Formamiden oder  
Guanidiumsätzen cyclisiert,  
60 und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomeren,  
Enolether oder Enaminen, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter Mikrowellen cyclisiert,  
oder  
[B] im Fall, daß  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst  
durch Nitrosierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

65

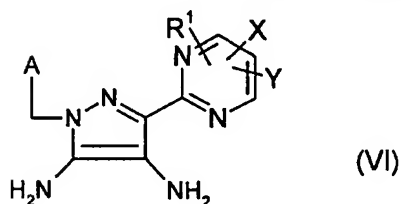


5

10

in welcher  
 A, X, Y und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
 überführt,  
 in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

15



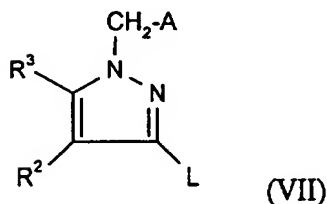
20

in welcher  
 A, X, Y und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
 herstellt,  
 und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger Glyoxallösung cyclisiert,  
 oder

25

30

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



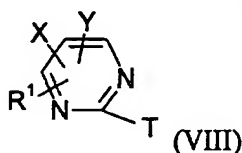
35

40

in welcher  
 A<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
 und  
 L für einen Rest der Formel -SnR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, ZnR<sup>45</sup>, Iod, Brom oder Triflat steht,  
 worin  
 R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen  
 bedeuten,  
 und  
 R<sup>45</sup> Halogen bedeutet,  
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

45

50



55

in welcher  
 X, Y und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben  
 und  
 im Fall L = SnR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>R<sup>44</sup> oder ZnR<sup>45</sup>  
 T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,  
 und  
 im Fall L = Jod, Brom oder Triflat  
 T für einen Rest der Formel SnR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, ZnR<sup>45</sup> oder BR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> steht,  
 worin  
 R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup> und R<sup>45</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup> und R<sup>45</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden  
 sind,

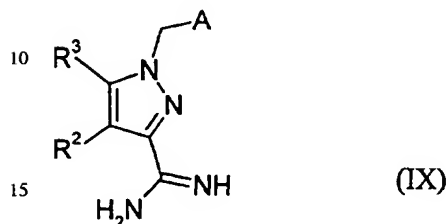
60

65

$R^{46}$  und  $R^{47}$  gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, oder

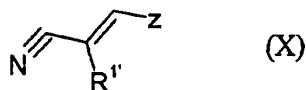
[D] Amidine der allgemeinen Formel (IX)



in welcher

A,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

20 mit dem Enaminen der allgemeinen Formel (X)



in welcher

$R^1$  für den oben unter  $R^1$  aufgeführten Cycloalkylrest steht

und

Z für einen der oben unter X und Y aufgeführten Substituenten steht,

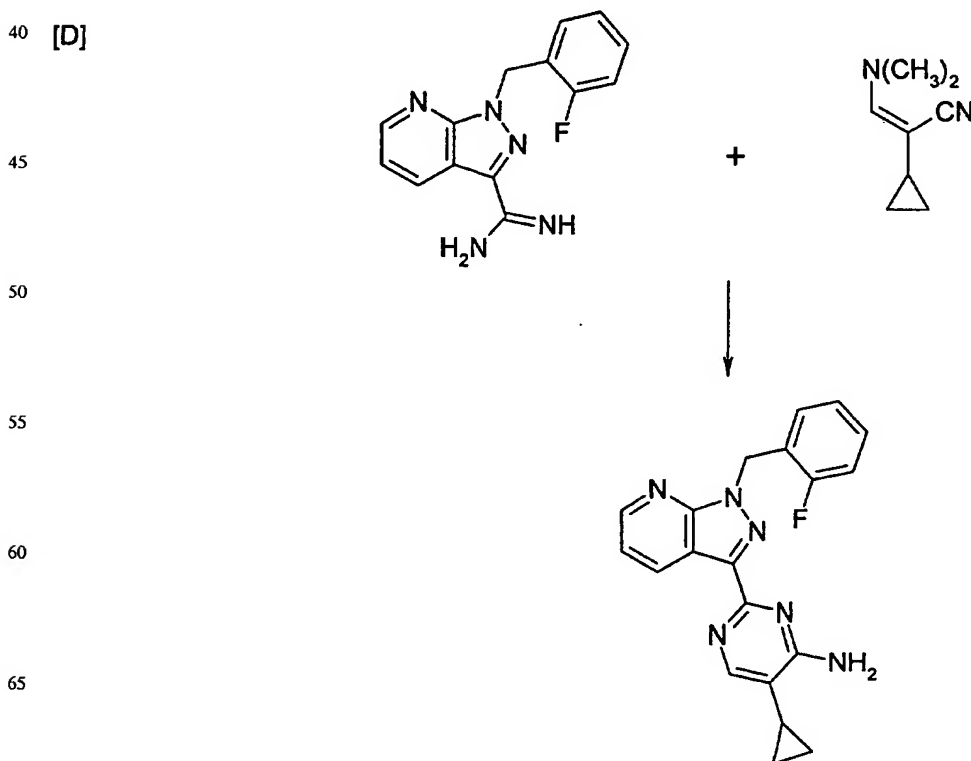
30 umsetzt,

und im Fall der Gruppen  $-S(C)_cNR^9R^{10}$  und  $-S(O)_cNR^9R^{10'}$  ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zunächst mit Thionylchlorid und in einem zweiten Schritt mit den entsprechenden Aminen umgesetzt und gegebenenfalls die unter  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Chlorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

Die unter  $R^2$  und  $R^3$  aufgeführten Heterocyclen können auch durch Umsetzung der entsprechend substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) nach anderen bekannten heterocyclischen Synthesen eingeführt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

40 [D]



Als Lösemittel für die einzelnen Schritte der Verfahren [A] und [B] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Alkohole wie Methanol und Ethanol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

Als Basen für die erfindungsgemäßen Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat, Triethylamin und Natriumhydrid.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Säuren für die Cyclisierung eignen sich im allgemeinen Protonensäuren. Hierzu gehören bevorzugt anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylresten oder Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure.

Die katalytische Hydrierung kann im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.

Die Chlorierung erfolgt im allgemeinen mit den üblichen Chlorierungsmitteln wie beispielsweise PCl<sub>3</sub>, PCl<sub>5</sub>, POCl<sub>3</sub> oder elementarem Chlor. Bevorzugt ist im Rahmen der Erfindung POCl<sub>3</sub>.

Im Fall, daß die Reste der Formeln -S(C)<sub>c</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> und S(O)<sub>c</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> vorliegen, werden die entsprechenden unsubstituierten Verbindungen zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt. In einem weiteren Schritt erfolgt die Umsetzung mit den Aminen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise Dioxan. Im Fall c = 2 wird anschließend eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt. Die Umsetzungen erfolgen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 70°C und Normaldruck.

Die nucleophilen Substitutionen und Vilsmeierreaktionen werden nach üblichen, publizierten Methoden durchgeführt.

Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Carbonyl zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborboranat, Kaliumborboranat, Zinkborboranat, Lithium-trialkylhydrido-borboranat, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAL, 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH<sub>4</sub>.

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar (vgl. hierzu: J. Hromatha et al., Monatsh. Chem. 1976, 107, 233).

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (IVa), (V) und (VI) sind teilweise bekannt und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Als Lösemittel für das Verfahren [C] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung eignen sich im allgemeinen PdCl<sub>2</sub>(P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

Palladium-bis-dibenzylacetone ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ), [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid ( $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ) oder  $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ . Bevorzugt ist  $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ .

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

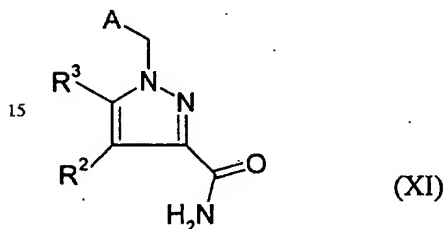
Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.

5 Das Verfahren [D] erfolgt in einem Temperaturbereich von 80°C bis 120°C, vorzugsweise bei 100°C.

Als Lösemittel fungiert die Enamine der allgemeinen Formel (X).

Das Verfahren [D] kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

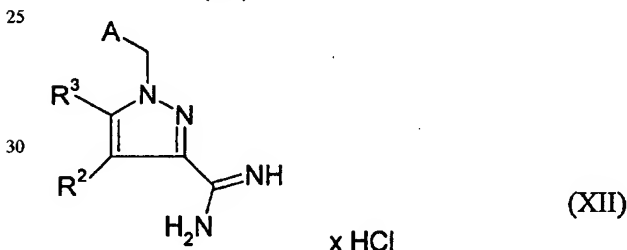
10 Die Amidine der allgemeinen Formel (IX) sind neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



20 in welcher

A, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst in Äthern mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und in Anwesenheit von Basen zu der Verbindung der allgemeinen Formel (XII)

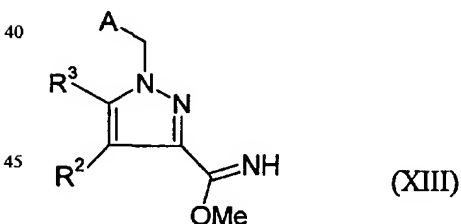


35 in welcher

A, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

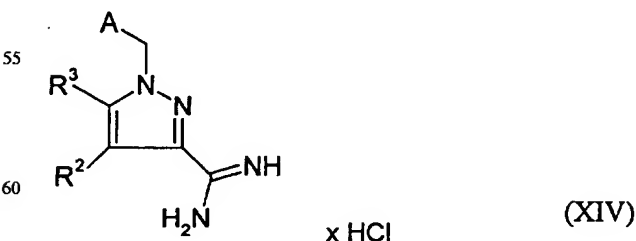
anschließend mit Natriummethanolat die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher

50 A, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt, in einem nächsten Schritt durch Umsetzung mit NH<sub>4</sub>Cl und Eisessig in Alkoholen in das entsprechende Amidin HCl-Salz der allgemeinen Formel (XIV)



in welcher

A, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

65 überführt und in einem letzten Schritt mit Basen, vorzugsweise Natriumcarbonat versetzt.

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI) → (XII) eignen sich Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und Dioxan; bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

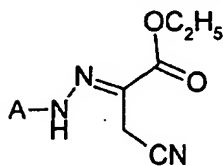
Als Basen für das erfindungsgemäße Verfahren können organische Amine (Trialkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-amine) wie Triethylamin,

oder Heterocyclen 4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.6.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methypiperidin oder Morpholin eingesetzt werden. Bevorzugt ist Pyridin.

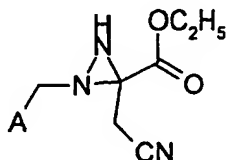
Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Gegebenenfalls kann die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XI) → (XII) auch über Zwischenverbindungen der Formeln (A) und (B),



A



B

bei Raumtemperatur erfolgen, die ebenfalls neu sind. Diese stellen daher einen weiteren Gegenstand der Erfindung dar.

Im Fall der Enamine, Enoether, Acetale gelten folgende Reaktionsbedingungen:

Die Überführung des Esters in das Amid kann auch durch Verseifung mit Base zur Säure, deren Überführung in das Säurechlorid nach üblichen Methoden z. B. mittels  $\text{SOCl}_2$  oder  $\text{POCl}_3$  und anschließender Umsetzung mit Ammoniak erfolgen.

Die Eliminierung von Wasser aus dem Amid zum Nitril kann mit allen üblichen wasserentziehenden Mitteln durchgeführt werden.

Die Überführung des Nitrils in den Iminoether kann sowohl im Säuren, wie z. B. mit  $\text{HCl}$ /Alkohol-Gemischen wie im Basischen wie z. B. mit Methanol/Natriummethanolat erfolgen.

Die Darstellung des Pyrimidins erfolgt nach üblichen Methoden.

Hierbei kann man sowohl vom Iminoether ausgehen und diesen z. B. mit einem geeigneten Enamin umsetzen. Man kann aber auch den Iminoether zunächst mittels Ammoniak oder dessen Salzen in ein Amidin überführen und dieses entweder als freie Base oder als Salz mit Enaminen, Acetalen, Enoethern, Aldehyden oder Enolaten umsetzen.

Die Enamine können z. B. aus C-H-aciden Verbindungen wie Acetonitrilderivaten nach bekannten Methoden durch Umsetzung mit Dimethylformamid-Derivaten wie z. B. Bis(dimethylamino)-tert-butoxymethan, Dialkoxy-dialkylamino-methanen hergestellt werden.

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) → (XIV) eignen sich Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

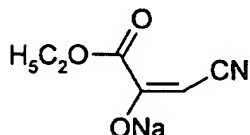
Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) → (XIV) eignen sich Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

Als Basen für die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) → (XIV) eignen sich anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören beispielsweise Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat. Bevorzugt ist Natriumcarbonat.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

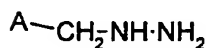
Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) sind neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie kann hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



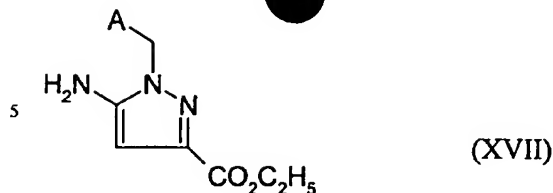
(XV)

mit den Verbindung der allgemeinen Formel (XVI)



(XVI)

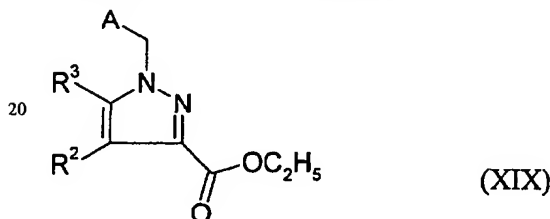
in Ethern, vorzugsweise Dioxan und Trifluoressigsäure in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII)



10 überführt,  
anschließend durch Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII)



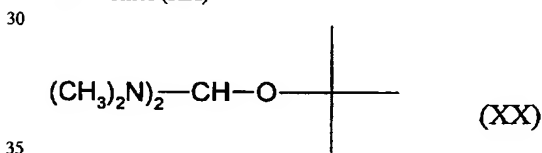
15 in inerten Lösemitteln, vorzugsweise Dioxan, die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX)



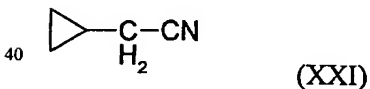
25 herstellt und in einem letzten Schritt mit Ammoniak und Methanol versetzt.

Anstelle des Natriumsalzes des Enolates können auch Enolether, Ketone oder Enamine eingesetzt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) sind neu und können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der Formel (XX)



35 mit Verbindungen der Formel (XXI)



bei Temperaturen von 80 bis 120°C umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XIII) und (XIV) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar.

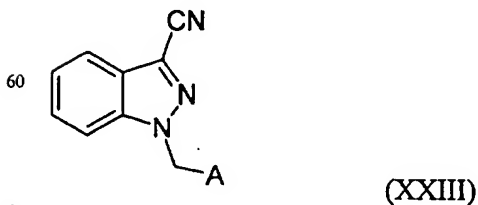
45 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XV), (XVII), (XVIII) (XIX), (XX) und (XXI) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Im Fall, daß R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, werden die entsprechenden 3-Cyan-Indazole mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII)



in welcher  
A die oben angegebene Bedeutung hat,

55 in inerten Lösemitteln, vorzugsweise mit Tetrahydrofuran in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIII)



65 in welcher  
A die oben angegebene Bedeutung hat,  
umsetzt und abschließend mit Ammoniumchlorid und Natriummethanolat wie oben beschrieben versetzt.



Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.  
 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIII) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.  
 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (1990) TIPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In in vitro-Untersuchungen an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit Kollagen stimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchenarterien bestimmt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen wurden an narkotisierten und wachen Ratten untersucht.

#### Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Primäre Endothelzellen wurden aus Schweinearterien durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bei 37°C/5% CO<sub>2</sub> bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in 24-Loch Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert (~ 2x10<sup>5</sup> Zellen/Vertiefung). Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen. Nach Entfernen der Ringerlösung wurden die Zellen in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP oder DEA/NO 1 µM) 10 Minuten bei 37°C/5% CO<sub>2</sub> inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1 µM) zu den Zellen pipettiert und weitere 10 Minuten inkubiert. Nach Ende der Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und 4°C kalter Stoppuffer zu den Zellen gegeben. Die Zellen wurden dann 16 Stunden lang bei -20°C lysiert. Anschließend wurden die intrazelluläre cGMP enthaltenden Überstände abgenommen und die cGMP-Konzentrationen durch das cGMP-SPA-System (Amersham Buchler, Braunschweig) bestimmt.

#### Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl<sub>2</sub>×2 H<sub>2</sub>O: 1; MgSO<sub>4</sub>×7 H<sub>2</sub>O: 1,4; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1,2; NaHCO<sub>3</sub>:25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfaßt, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC<sub>50</sub>). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1%.

#### Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300–350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden in Transcutol, Cremophor EL, H<sub>2</sub>O (10%/20%/70%) in einem Volumen von 1 ml/kg oral verabreicht.

Tabelle C

Bsp.-Nr.	Dosis (mg/kg/p.o.)	Max. Blutdrucksenkung (mmHg)	Zeit (min)
1	1	23	20
1	3	37	40

## Wirkung auf den mittleren Blutdruck von wachen, spontan hypertensiven Ratten

Kontinuierliche Blutdruckmessungen über 24 Stunden wurden an spontan hypertonen 200–250 g schweren sich frei bewegend weiblichen Ratten (MOL:SPRD) durchgeführt. Dazu waren den Tieren chronisch Druckaufnehmer (Data Sciences Inc., St. Paul, MN, USA) in die absteigende Bauchorta unterhalb der Nierenarterie implantiert und der damit verbundene Sender in der Bauchhöhle fixiert worden.

Die Tiere wurden einzeln in Type III Käfigen, die auf den individuellen Empfängerstationen positioniert waren, gehalten und waren an einem 12-Stunden Hell/Dunkel-Rhythmus angepaßt. Wasser und Futter standen frei zur Verfügung.

Zur Datenerfassung wurde der Blutdruck jeder Ratte alle 5 Minuten für 10 Sekunden registriert. Die Meßpunkte wurden jeweils für eine Periode von 15 Minuten zusammengefaßt und der Mittelwert aus diesen Werten berechnet.

Die Prüfverbindungen wurden in einer Mischung aus Transcutol (10%), Cremophor (20%), H<sub>2</sub>O (70%) gelöst und mittels Schlundsonde in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Prüfdosen lagen zwischen 0,3–30 mg/kg Körpergewicht.

## Thrombozytenaggregationshemmung in vitro

Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurde einem Teil 3,8%iger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Das Blut wurde mit 900 U/min für 20 min zentrifugiert. Der pH Wert des gewonnenen plättchenreichen Plasmas wurde mit ACD-Lösung (Natriumcitrat/Citronensäure/Glucose) auf pH 6,5 eingestellt. Die Thrombozyten wurden anschließend abzentrifugiert und in Puffer aufgenommen und wiederum abzentrifugiert. Der Thrombozytenniederschlag wurde in Puffer aufgenommen und zusätzlich mit 2 mmol/l CaCl<sub>2</sub> versetzt.

Für die Aggregationsmessungen wurden Aliquots der Thrombozytensuspension mit der Prüfsubstanz 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde die Aggregation durch Zugabe von Kollagen in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidometrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., J.Physiol. (London), 168, 178–195, 1963) bei 37°C bestimmt.

Bsp.-Nr.	IC <sub>50</sub> (nM/l)
1	3

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen; sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikrokapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körper-

gewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

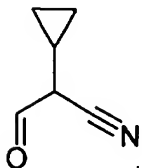
## Ausgangsverbindungen

5

## Beispiel I

## Cyclopropyl-3-oxopropionsäurenitril

10



15

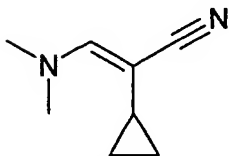
65.4 g (0.583 mol) Kaliumtertbutylat werden in 400 ml THF unter Argon gelöst. Bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 21.5 g (0.265 mol) Cyclopropylacetonitril und 43.2 g (0.58 mol) Ethylformiat in 100 ml THF hinzugegeben. Die Reaktion wird 3 Stunden bei RT gerührt. Das THF wird abrotiert und der Rückstand zwischen 200 ml Eiswasser und 200 ml Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird verworfen, während die wäßrige Phase mit Salzsäure auf pH = 4 gebracht und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert wird. Die organischen Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Produkt wird roh im Kühlschrank gelagert und weiter umgesetzt.

20

## Beispiel II

25

## 2-Cyclopropyl-3-dimethylaminoacrylonitril



30

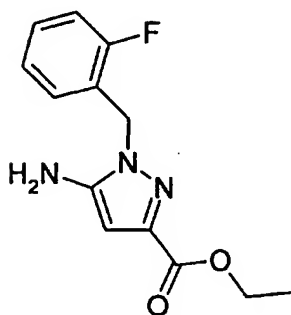
25 g (292.8 mmol) Cyclopropylacetonitril werden mit 25.5 g (30.2 ml, 146.4 mmol) Bis(dimethylamino)-tert-butylloxymethan am Steigrohr 46 Stunden bei 100°C gerührt. Man verdampft leichtflüchtige Komponenten im Vakuum und destilliert anschließend bei 0.1 Torr und 60–65°C. Ausbeute 16.18 g (81% d.Th.).

35

## Beispiel III

40

## 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-3-carbonsäureethylester



45

50

55

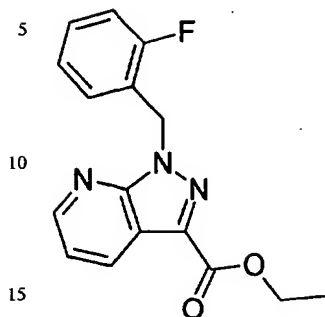
100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung roh weiter umgesetzt.

60

65

## Beispiel IV

## 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carbonsäureethylester

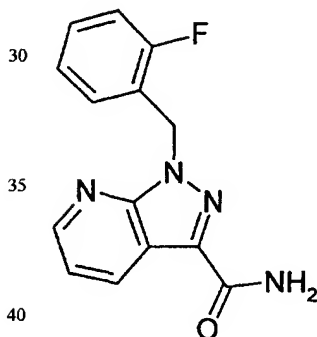


Die obige Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol/Toluol-Essigester=4 : 1-Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9% d.Th. über zwei Stufen).  
Smp. 85 °C  
Rf(SiO<sub>2</sub>, T1E1): 0.83.

25

## Beispiel V

## 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamid

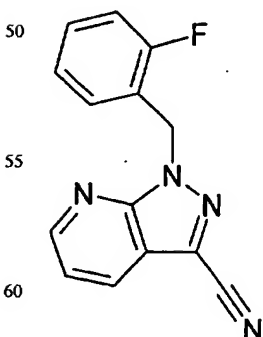


10.18 g (34 mmol) des Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0–10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.  
Rf(SiO<sub>2</sub>, T1E1): 0.33.

45

## Beispiel VI

## 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

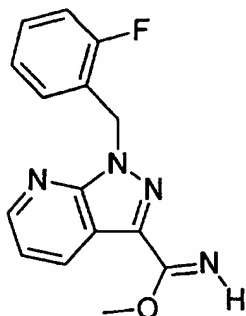


36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamid werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40°C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)  
 Smp: 81°C  
 Rf(SiO<sub>2</sub>, T1E1): 0.74.

## Beispiel VII

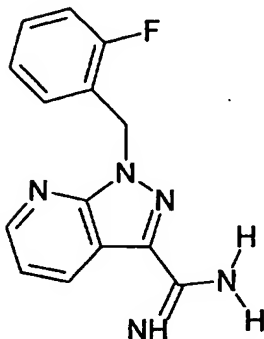
(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester



Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung direkt für die nächste Stufe ein.

## Beispiel VIII

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-3-carboxamidin



Obige Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab. Man gibt in 2 l Wasser, versetzt unter Rühren mit 31.8 g Natriumcarbonat und extrahiert dreimal mit insgesamt 1 l Essigester, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein.

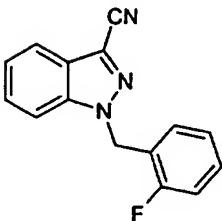
Ausbeute 27.5 g (76.4% d.Th. über zwei Stufen)

Smp.: 86 °C

Rf(SiO<sub>2</sub>, T1EtOH1): 0.08.

## Beispiel IX

1-(2-Fluorbenzyl)-3-cyanindazol



12.0 g (83.9 mmol) 3-Cyanindazol wurden unter Argon in 100 ml abs. THF gelöst und 20.6 g (109 mmol) 2-Fluorbenzylbromid zugegeben. Unter Eiskühlung wurden portionsweise 2.55 g (100 mmol) Natriumhydrid (95proz.) zugefügt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde am Rotationsverdampfer auf ca. ein Viertel des Volumens eingengt und mit H<sub>2</sub>O und Ethylacetat versetzt. Die wäßrige Phase wurde nochmals mit Ethylacetat extra-

hiert. Trocknen des reinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte das Produkt.

Ausb.: 19.5g(93%)

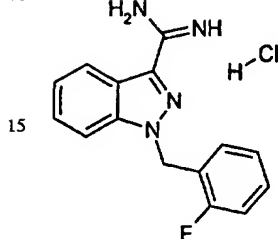
$R_f$ -Wert: 0.69 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1 : 1).

5

### Beispiel X

#### 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid

10



15

20

25

Eine aus 190 mg (8.26 mmol) und 30 ml abs. Methanol bereitete Natriummethanolat-Lösung wurde zu einer Lösung aus 20.0 g (79.7 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-cyanindazol in 200 ml Methanol gegeben und 22 h bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von 0.46 ml Essigsäure und 4.30 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  wurde weitere 24 h bei 40°C gerührt und die Mischung anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt. Aufnehmen des Rückstands in Aceton und Absaugen des verbleibenden Niederschlags lieferte nach Trocknung im Hochvakuum das Produkt in Form eines hellbeigen Pulvers.

Ausb.: 20.5 g (84%)

Smp.: > 230°C

MS-EI:  $m/z$  (%) = 268 (31,  $\text{M}^+$  der freien Base), 251(15), 109 (100).

30

### Herstellungsbeispiele

#### Beispiel 1

#### 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

35

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

95

100

105

110

115

120

125

130

135

140

145

150

155

160

165

170

175

180

185

190

195

200

205

210

215

220

225

230

235

240

245

250

255

260

265

270

275

280

285

290

295

300

305

310

315

320

325

330

335

340

345

350

355

360

365

370

375

380

385

390

395

400

405

410

415

420

425

430

435

440

445

450

455

460

465

470

475

480

485

490

495

500

505

510

515

520

525

530

535

540

545

550

555

560

565

570

575

580

585

590

595

600

605

610

615

620

625

630

635

640

645

650

655

660

665

670

675

680

685

690

695

700

705

710

715

720

725

730

735

740

745

750

755

760

765

770

775

780

785

790

795

800

805

810

815

820

825

830

835

840

845

850

855

860

865

870

875

880

885

890

895

900

905

910

915

920

925

930

935

940

945

950

955

960

965

970

975

980

985

990

995

1000

1005

1010

1015

1020

1025

1030

1035

1040

1045

1050

1055

1060

1065

1070

1075

1080

1085

1090

1095

1100

1105

1110

1115

1120

1125

1130

1135

1140

1145

1150

1155

1160

1165

1170

1175

1180

1185

1190

1195

1200

1205

1210

1215

1220

1225

1230

1235

1240

1245

1250

1255

1260

1265

1270

1275

1280

1285

1290

1295

1300

1305

1310

1315

1320

1325

1330

1335

1340

1345

1350

1355

1360

1365

1370

1375

1380

1385

1390

1395

1400

1405

1410

1415

1420

1425

1430

1435

1440

1445

1450

1455

1460

1465

1470

1475

1480

1485

1490

1495

1500

1505

1510

1515

1520

1525

1530

1535

1540

1545

1550

1555

1560

1565

1570

1575

1580

1585

1590

1595

1600

1605

1610

1615

20.0 g (74.3 mmol) des Amidins und 28.4 g (260.0 mmol) des rohen 2-Cyclopropyl-3-oxopropionsäurenitril in 280 ml Toluol werden zusammengegeben, im Ultraschallbad vermischt und die Mischung über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird bis zur Hälfte einrotiert, abgekühlt, abgesaugt und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wird konzentriert und an Kieselgel 60 (Korngröße 0,040–0,063 mm) mit Cyclohexan/Essigester 1 : 1 als Eluenten chromatographiert. Der Rückstand wird in 50 ml kochendem Toluol aufgenommen und abgesaugt. Beide Lösungen werden vereinigt, einrotiert und mit Toluol rekristallisiert.

Ausbeute: 8.38 g (31.3% d. Th.). Rf(SiO<sub>2</sub>, CIE2): 0.23

Smp: 209°C.

#### Methode ohne Lösungsmittel

103.7 mg (0.38 mmol) des Amidins und 168.1 mg (1.54 mmol) des rohen 2-Cyclopropyl-3-oxopropionsäurenitril in 0.5 ml Toluol werden zusammengegeben und im Ultraschallbad vermischt. Das Toluol wird im Vakuum verdampft und die Mischung ohne Lösungsmittel im offenen Gefäß auf 100–105°C erhitzen. Die Mischung wird nach eine Stunde abgekühlt, mit Dichlormethan gelöst, mit 1 g Kieselgel versetzt und einrotiert.

Die Substanz wird zur Reinigung an Kieselgel 60 (Korngröße 0,040–0,063 mm) mit Cyclohexan/Essigester 1 : 1 als Eluenten chromatographiert.

Ausbeute: 50.0 mg (36.0% d. Th.). Rf(SiO<sub>2</sub>, CIE2): 0.23.

In Analogie zur den oben aufgeführten Vorschriften erfolgt die Herstellung der folgenden Verbindungen:

3-(4-Amino-5-cyclobutylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

mp. 214°C.

3-(4-Amino-5-cyclopentylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

mp. 208°C.

3-(4-Amino-5-cyclohexylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

mp. 213°C.

3-(4-Amino-5-cyclopenten-1-ylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

mp. 228°C.

Durch Behandlung von 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin mit Salzsäure erhält man das entsprechende Hydrochlorid:

Man löst 0.3 g (0.83 mmol) 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin in 50 ml heißem Acetonitril und gibt 0.9 ml 1 N HCl (0.9 mmol) hinzu. Anschließend werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Ausb. 0.24 g (72.7% d.Th.) Mp. 279°C.

H-NMR (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3 0.75 (m, 2H, 2-cyclopropyl), 1.0 (m, 2H, 2-cyclopropyl), 1.75 (m, 1H, 1-cyclopropyl), 5.95 (s, 2H, benzyl-CH<sub>2</sub>), 7.1–7.45 (peak cluster, 4H, arom), 7.55 (dd, 1H, HS), 7.8 (s, 1H, pyrimidinyl-H6), 8.76 (dd, 1H, pyrid), 9.06 (d, 1H, pyrid), 8.8–9.5 (broad signal, 2H).

Durch Behandlung von 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin mit p-Toluolsulfonsäure erhält man das entsprechende Tosylat:

Man löst 0.3 g 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl) 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin in 50 ml heißen Acetonitril und gibt 160 mg p-Toluolsulfonsäure hinzu. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur saugt man die ausgefallenen Kristalle ab. Ausbeute: 303 mg (68.8% d.Th.), Mp. 203°C.

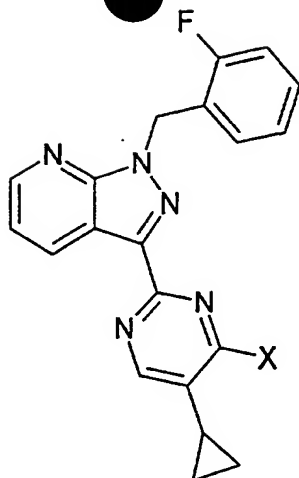
Durch Derivatisierung der 4-Pyrimidinylaminogruppe nach bekannten Methoden erhält man folgende Verbindungen:

5

10

15

20



25

30

35

40

45

50

55

X	Ausbeute (% d.Th.)	R <sub>f</sub> (SiO <sub>2</sub> )
	32,1	0.61 (C1E2)
	70,9	0.38 (EE)
	33,5	0.59 (EE)
	5,1	0,36(C1E2)
	55,4	0,53(C1E2)
	11,8	0.79(BABA)
	42,9	0.64 (EE)

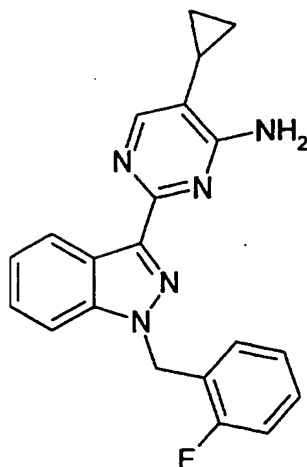
BABA: 50 ml n-Butylacetat + 9 ml n-Butanol + 25 ml Eisessig + 15 ml Phosphatbuffer pH 6 werden geschüttelt. Die sich abtrennende wäßrige, untere Phase wird verworfen.

60

65



## 3-(4-Amino-5-cyclopropyl-2-pyrimidyl)-1-(2-fluorbenzyl)indazol



Unter Argon wurden 1.08 g (6.00 mmol) Natriummethanolat-Lösung (30proz. in Methanol) mit 15 ml abs. Methanol und 1.83 g (6.00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid versetzt. Nach 5-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 816 mg (6.00 mmol) 2-Cyclopropyl-3-dimethylaminoacrylnitril zugegeben und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgesaugt und in Pentan verrührt. Erneutes Absaugen des Niederschlags und Trocknen im Hochvakuum lieferte das Produkt in Form eines nahezu weißen Feststoffs.

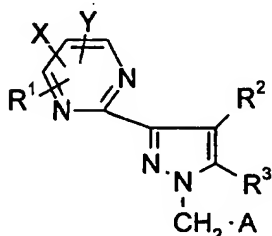
Ausb.: 700 mg (32%)

Smp.: 218°C

<sup>1</sup>H-NMR: (400 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO),  $\delta$  = 0.61 (m, 2H, cyclo-Pr-CH<sub>2</sub>), 0.91 (m, 2H, cyclo-Pr-CH<sub>2</sub>), 1.67 (m, 1H, cyclo-Pr-CH), 5.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.99 (br. s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.04–7.13 (m, 2H, Ar-H), 7.20–7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.31–7.38 (m, 1H, Ar-H), 7.43 (t, 1H, Ar-H), 7.73 (d, 1H, Ar-H), 7.99 (s, 1H, Ar-H), 8.63 (d, 1H, Ar-H).

## Patentansprüche

## 1. Substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I),

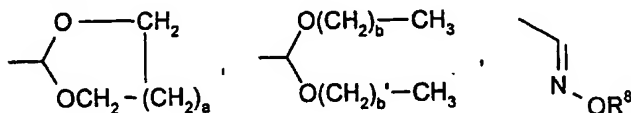


(I)

in welcher

mindestens einer der Substituenten R<sup>1</sup>, X und Y für gesättigtes oder teilweise ungesättigtes C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkylthio, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl und/oder gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Phenyl, Alkylsulfonamino, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen substituiert sein kann, und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R<sup>1</sup>, X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkenyl, Alkynyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und/oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR<sup>4</sup> substituiert sein können, worin

$R^4$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel  $-\text{SiR}^5\text{R}^6\text{R}^7$  bedeutet, worin  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, und/oder für einen Rest der Formel



oder  $-\text{S}(\text{O})_c\text{NR}^9\text{R}^{10}$  stehen,

worin

$a$ ,  $b$  und  $b'$  gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

$R^8$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

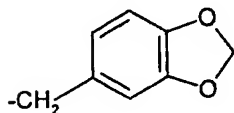
$c$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

$R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

$R^9$  und  $R^{10}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest  $-\text{NR}^1$  enthalten kann,

worin

$R^{11}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



bedeutet,

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind, und/oder für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann, und 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub> enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, oder

für Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroarylthio stehen,

und/oder für Trifluoracetyloxim, Trifluoracetyloximtosylat oder für Reste der Formeln  $-\text{SO}_3\text{H}$  oder  $\text{S}(\text{O})_d\text{R}^{12}$  stehen,

worin

$d$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

$R^{12}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, und/oder für einen Rest der Formel  $\text{PO}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$  stehen,

worin

$R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

und/oder für Oxycycloalkyl mit 3 bis 8 oder für Reste der Formeln  $-\text{CON}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$

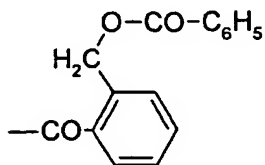
oder  $-\text{C}=\text{NH}(\text{NH}_2)$  oder  $(\text{CO})_e\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  stehen

worin

$e$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

$R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 3- bis 10-gliedrigen Ring mit bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, der auch über N gebunden sein kann, bedeuten, wobei die Ringsysteme die gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Heterocyclyl, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und im Fall, da... bedeutet,  $R^{15}$  und  $R^{16}$  auch geradkettiges, verzweigtes, cyclisches Acyl mit bis 14 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyacetyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $-SO_2R^{17}$  oder einen Rest der Formel



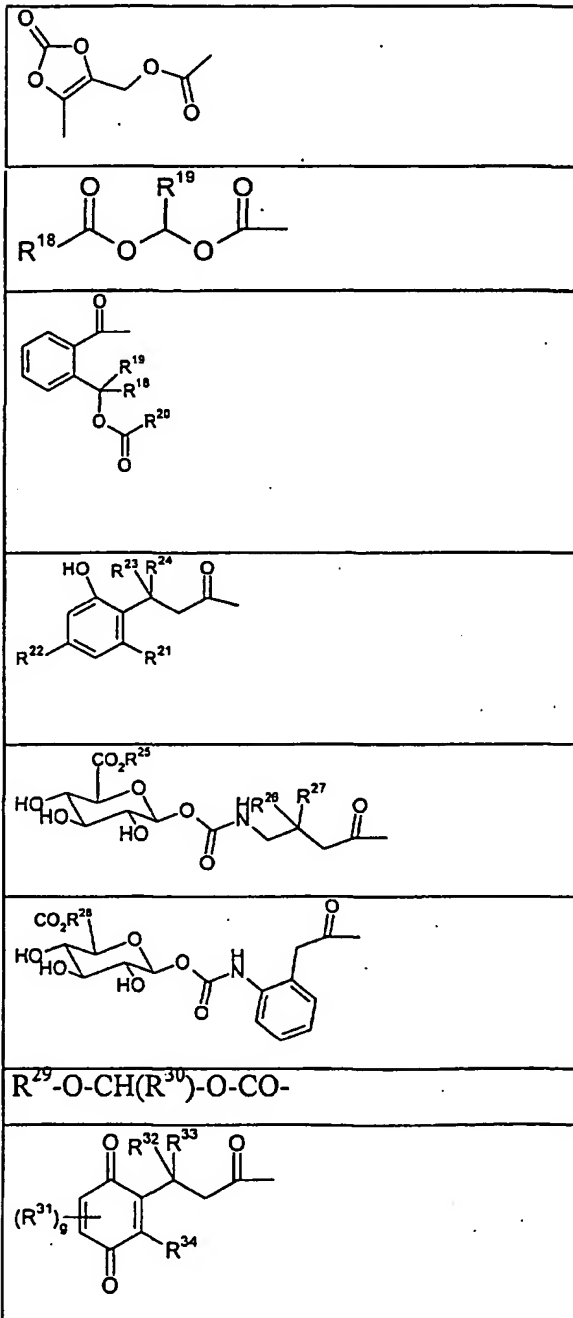
bedeuten können,

worin

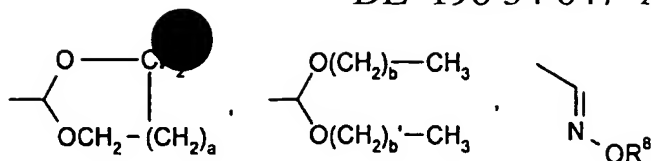
$R^{17}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet

und/oder

$R^{15}$  und  $R^{16}$  Reste der Formeln



bedeuten  
in welcher  
 $R^{18}$ - $R^{19}$  und  $R^{21}$ - $R^{34}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit  
bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
5 g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,  
und  
 $R^{20}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoff-  
atomen bedeutet,  
 $R^2$  und  $R^3$  unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring oder einen 6-gliedrigen gesättigten oder aromati-  
10 schen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O bilden, der gegebenenfalls bis zu  
3fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl,  
Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges  
oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch  
15 Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5  
Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,  
und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{35}R^{36}$  oder  $-S(O)_cNR^9R^{10}$  substituiert  
ist, worin  
 $R^{35}$  und  $R^{36}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6  
Kohlenstoffatomen bedeuten, oder  
20  $R^{35}$  Wasserstoff bedeutet und  
 $R^{36}$  Formyl bedeutet  
 $c$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung von  $c$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  haben und diese gleich oder verschieden sind  
und/oder der Heterocyclus oder Phenyl gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits bis zu 2fach  
gleich oder verschieden durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils  
25 bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann  
und/oder der Heterocyclus oder Phenyl gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-N=CH-NR^{37}R^{38}$  substituiert  
sind,  
worin  
 $R^{37}$  und  $R^{38}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis  
30 zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der  
Reihe S, N und/oder O oder für Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3fach gleich oder verschieden durch Amino,  
Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy  
35 oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl  
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits  
durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5  
Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,  
und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_h-NR^{39}R^{40}$  substituiert ist,  
40 worin  
h eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,  
 $R^{39}$  und  $R^{40}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Al-  
kyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,  
und deren isomere Formen und Salze.  
2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher  
45 mindestens einer der Substituenten  $R^1$ , X und Y für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl, Cyclo-  
hexyl oder Cycloheptyl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können durch Amino, Azido,  
Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cycli-  
sches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino,  
50 Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl und/oder gege-  
benenfalls durch  
geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seiner-  
seits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, geradkettiges, cyclisches  
oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Phenyl, Alkyl-  
55 sulfonamino, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen substituiert sein  
kann,  
und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste  $R^1$ , X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasser-  
stoff, Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkyl-  
thio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradketti-  
60 ges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 18 Koh-  
lenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkenyl, Alkyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino,  
Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu  
4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoff-  
atomen, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und/oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch  
einen Rest der Formel  $-OR^4$  substituiert sein können,  
65 worin  
 $R^4$  geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,  
und/oder für einen Rest der Formel



5

oder

-S(O)c-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> stehen,

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten,

10

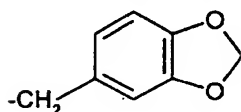
R<sup>8</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann, oder

15

Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl bedeuten, oder

R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Piperidinyl- oder Piperazinylring bilden, oder

20

bedeutet,

25

oder Benzyl oder Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind, und/oder für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub> enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, gerad-

30

kettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxyacetyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch

Halogen substituiert ist, oder

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder

35

für Phenylthio stehen,

und/oder für Trifluoracetyloxim, Trifluoracetyloximtosylat oder für Reste der Formeln -SO<sub>3</sub>H oder S(O)<sub>a</sub>R<sup>12</sup> stehen,

worin

d eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

40

R<sup>12</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoff-

atomen substituiert sein können, und/oder für einen Rest der Formel PO(OR<sup>13</sup>)(OR<sup>14</sup>) stehen,

45

worin

R<sup>13</sup> und R<sup>14</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

und/oder für Oxycycloalkyl mit 3 bis 6 oder für Reste der Formeln -CON=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> oder -C=NH(NH<sub>2</sub>) oder (CO)<sub>e</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup> stehen

50

worin

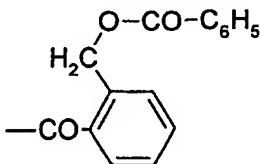
e eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder einen 3- bis 6-gliedrigen Ring mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, der auch über N-gebunden sein kann, bedeuten, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxyacetyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

55

und im Fall, daß e = 0 bedeutet, R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyacetyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -SO<sub>2</sub>R<sup>17</sup> oder einen Rest der Formel

60



65

bedeuten können,

worin

R<sup>17</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oderR<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> Reste der Formeln

5

10

15

20

25

30

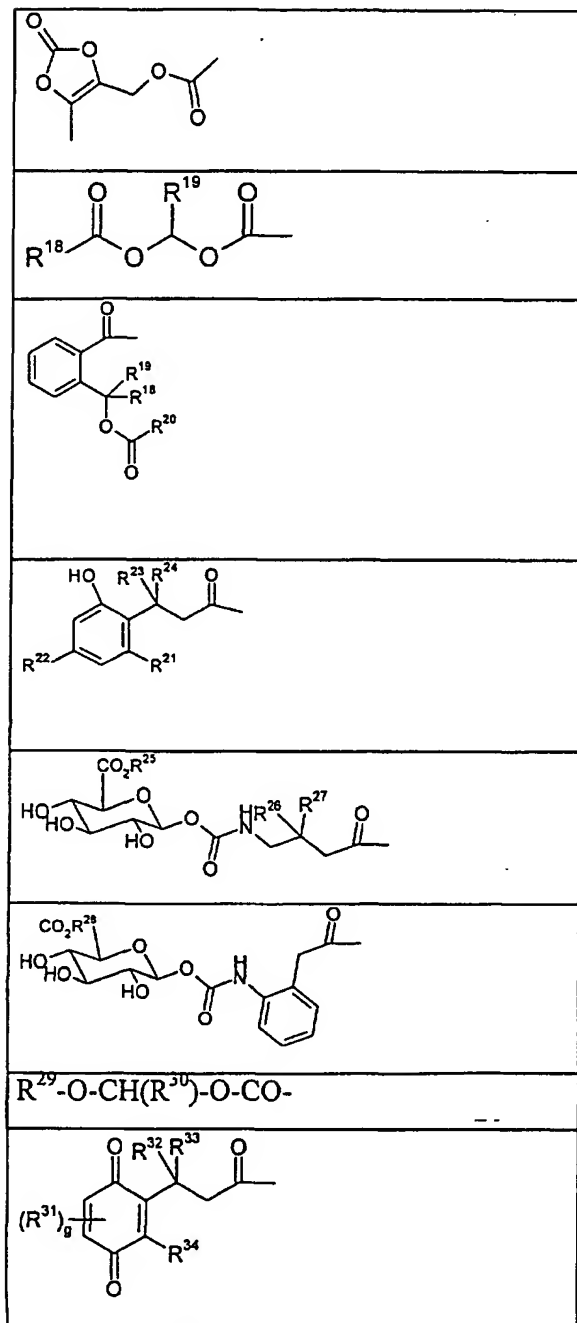
35

40

45

50

55



bedeuten,

in welche

60 R<sup>18</sup>-R<sup>19</sup> und R<sup>21</sup>-R<sup>34</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

65 R<sup>20</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Ni-

tro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{35}R^{36}$  oder  $-S(O)_eNR^9R^{10}$  substituiert sind, worin  $R^{35}$  und  $R^{36}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder  $R^{35}$  Wasserstoff bedeutet und  $R^{36}$  Formyl bedeutet

$c'$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  die oben angegebene Bedeutung von  $c$ ,  $R^9$  und  $R^{10}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

A für Thienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranlyl, Phenyl, Morphonyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind, und/oder durch eine Gruppe der Formel  $-(CO)_h-NR^{39}R^{40}$  substituiert sind, worin

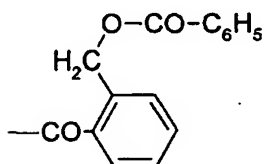
$h$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,  $R^{39}$  und  $R^{40}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, und deren isomere Formen und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher mindestens einer der Substituenten  $R^1$ , X und Y für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht, und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste  $R^1$ , X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Amino oder Azido stehen, und/oder für einen 3- bis 6-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO,  $SO_2$  enthalten kann und der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und/oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen,  $r$  und/oder für Trifluoracetyloxim, Trifluoracetyloximtosylat oder für Reste der Formeln  $-SO_3H$  oder  $S(O)_dR^{12}$  stehen, worin

$d$  eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,  $R^{12}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, und/oder für einen Rest der Formel  $PO(OR^{13})(OR^{14})$  stehen, worin  $R^{13}$  und  $R^{14}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten, und/oder für Oxycycloalkyl mit 3 bis 6 oder für Reste der Formeln  $-CON=C(NH_2)_2$  oder  $-C=NH(NH_2)$  oder  $(CO)_eNR^{15}R^{16}$  stehen

worin

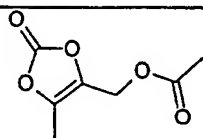
$e$  eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,  $R^{15}$  und  $R^{16}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder, Phenyl substituiert sein können, und im Fall, daß  $e = 0$  bedeutet,  $R^{15}$  und  $R^{16}$  auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxymethyl, Hydroxyethyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $-SO_2R^{17}$  oder einen Rest der Formel



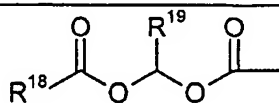
bedeuten können, worin  $R^{17}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu Kohlenstoffatomen bedeutet, und/oder

R<sup>15</sup> und R<sup>16</sup> Reste Formeln

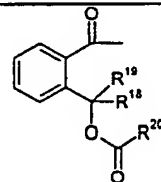
5



10

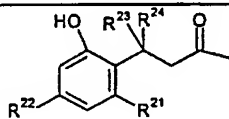


15



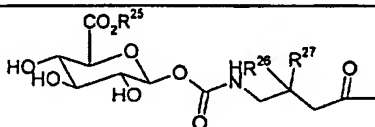
20

25

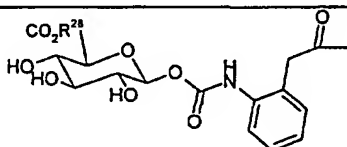


30

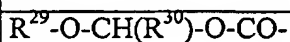
35



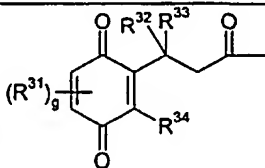
40



45



50



55

bedeuten,

in welcher

R<sup>18</sup>-R<sup>19</sup> und R<sup>21</sup>-R<sup>34</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

g eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

60

und

R<sup>20</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl- oder Pyrimidinyling bilden,

A für Phenyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,

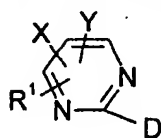
65

und deren isomere Formen und Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der oben unter R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> aufgeführten Heterocyclen



[A] Verbindung der allgemeinen Formel (II)



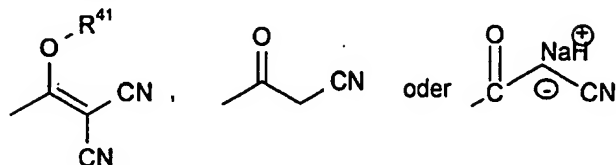
(II)

in welcher

R', X und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

und

D für Reste der Formel



steht,

in welchen

R<sup>41</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,

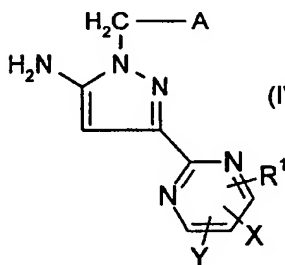
durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

A-CH<sub>2</sub>-NH-NH<sub>2</sub> (III)

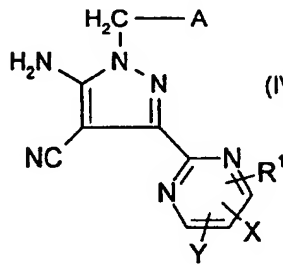
in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) oder (IVa)



(IV) und



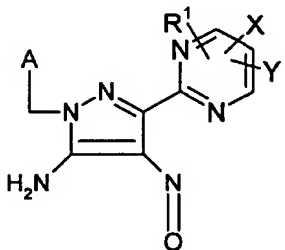
in welcher

A, X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend mit Carbonsäuren, Nitrilen, Formamiden oder Guanidiumsätzen cyclisiert,

und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomere, Enolether oder Enamine, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter Mikrowellen cyclisiert, oder

[B] im Fall, daß R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst durch Nitrosierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

(V),

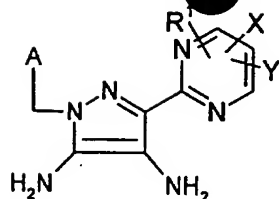
in welcher

A, X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

5



(VI)

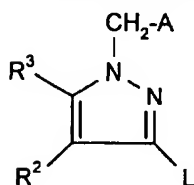
10

in welcher  
A, X, Y und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
herstellt,  
und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger Glyoxallösung cyclisiert,  
oder

15

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

20

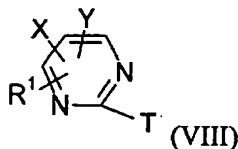


(VII)

25

in welcher  
A<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, und  
L für einen Rest der Formel -SnR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>R<sup>44</sup>, ZnR<sup>45</sup>, Iod, Brom oder Triflat steht,  
worin  
R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup> und R<sup>44</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-  
atomen bedeuten,  
und  
R<sup>45</sup> Halogen bedeutet,  
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

35



(VIII)

40

in welcher  
X, Y und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung haben  
und  
im Fall L = SnR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>R<sup>44</sup> oder ZnR<sup>45</sup>  
T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,  
und  
im Fall L = Jod, Brom oder Triflat  
T für einen Rest der Formel SnR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>R<sup>44</sup> ZnR<sup>45</sup> oder BR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> steht,  
worin

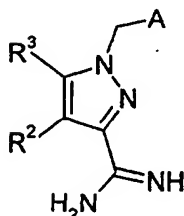
50

R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup> und R<sup>45</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup> und R<sup>45</sup> haben und mit dieser gleich oder  
verschieden sind,  
R<sup>46</sup> und R<sup>47</sup> gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges  
oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5-  
oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,  
in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base,  
oder

55

[D] Amidine der allgemeinen Formel (IX)

60

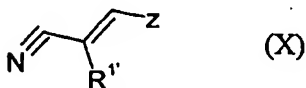


(IX)

65

in welcher

A, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,  
mit dem Enaminen der allgemeinen Formel (X)



5

in welcher

R<sup>1</sup> für den oben unter R<sup>1</sup> aufgeführten Cycloalkylrest steht

und

10

Z für einen der oben unter X und Y aufgeführten Substituenten steht,

umsetzt,

und im Fall der Gruppen -S(O)<sub>c</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> und -S(O)<sub>c</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10'</sup> ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zunächst mit Thionylchlorid und in einem zweiten Schritt mit den entsprechenden Aminen umsetzt

15

und gegebenenfalls die unter R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Chlorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

6. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

20

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.

25

9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -